

【目的】 生体が障害やストレスを受けたり、病原体に侵入されることにより、自然免疫系の応答が誘導され、サイトカインの産生に伴って生体防御のための炎症応答が誘導される。このような炎症応答が、原因が除去されても何らかの理由により収束せず持続的に慢性化することを慢性炎症と呼んでいる。慢性炎症は多様な疾患に伴っており、ぜんそくやアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、関節リウマチなどの自己免疫性疾患の要因として挙げられており、さらに近年では肥満も慢性炎症の関わる代表的な疾患として知られている。これまでの我々の研究において、マクロファージのイノシトールリン脂質代謝と炎症に着目して研究をしてきたことから、本研究では肥満炎症抑制を目指したマクロファージの脂質代謝制御を目的とした研究を行った。

【方法】 イノシトールリン脂質のリン酸化酵素である *PIKfyve* は、イノシトールリン脂質のイノシトール環の 5 位の部位をリン酸化することでホスファチジルイノシトール 5 リン酸やホスファチジルイノシトール 3, 5 リン酸を産生する。一方、高脂肪食投与による脂肪組織内のマクロファージの炎症が肥満の増悪化に関与することが多数報告されている。そこで、野生型及びマクロファージ特異的 *PIKfyve* 欠損マウスに、高脂肪食を付加することにより肥満を誘導し、組織内に浸潤する免疫細胞を調べることにより、マクロファージの *PIKfyve* による肥満抑制の詳細な分子メカニズムや作用機序を明らかにした。

【結果】 野生型マウス及びマクロファージ特異的 *PIKfyve* 欠損マウスに通常食もしくは高脂肪食投与後の体重の計時変化を計測した。その結果、通常食投与では野生型マウスと *PIKfyve* 欠損マウスの体重は加齢とともに増加するものの、体重差は見られなかった。一方、高脂肪食投与により、野生型マウスは通常食を与えたものよりも優位に体重が増加したが、*PIKfyve* 欠損マウスは体重の増加が抑制されていた。腹腔内の脂肪組織の重量も、野生型マウスは高脂肪食投与後により増加した一方で、高脂肪食投与による *PIKfyve* 欠損マウスの脂肪の蓄積は抑えられていた。腹腔内の脂肪組織に浸潤したマクロファージがどのように *PIKfyve* により制御を受け、また、マクロファージが慢性炎症をどのように制御をしているかを明らかにするため、脂肪組織内の免疫細胞を解析した。その結果、野生型マウスと *PIKfyve* 欠損マウス間での脂肪組織内に浸潤した T 細胞、NK 細胞、好中球、好酸球、樹状細胞及びマクロファージの割合には変化がなかったが、炎症性マクロファージである M1 マクロファージの割合が野生型マウスに比べ *PIKfyve* 欠損マウスでは減少していることが明らかとなった。以上の結果から、*PIKfyve* 欠損マウスでの肥満は、脂肪組織内に浸潤した M1 マクロファージを制御することにより、抑制された可能性が示唆された。

PIKfyve のマクロファージ分化制御による肥満炎症制御

